

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Verapamil and gallopamil and their physiologically tolerated salts for application onto the mucous membranes of the mouth, of the naso-pharyngeal space and of the rectum for absorption

Patent Number: DE3338978
Publication date: 1984-05-03
Inventor(s): FROEMMING KARL-HEINZ PROF DR (DE); NEUGEBAUER GUENTER DR (DE); RIETBROCK NORBERT PROF DR (DE); WOODCOCK BARRY G DR (DE)
Applicant(s): BASF AG (DE)
Requested Patent: ☐ DE3338978
Application Number: DE19833338978 19831027
Priority Number(s): DE19833338978 19831027; DE19823240156 19821029
IPC Classification: A61K31/275; A61K9/20; A61K9/48; A61K9/12; A61K9/14; A61K9/02
EC Classification: A61K31/275, A61K9/00M18D, A61K9/00M20B
Equivalents:

Abstract

Verapamil and gallopamil and their physiologically tolerated salts for application onto the mucous membranes of the mouth, of the naso-pharyngeal space and of the rectum for absorption as cardiovascular therapeutic agent, and corresponding pharmaceutical compositions. The advantages of intravenous compared with oral administration are achieved in this way in a simpler manner.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2



DEUTSCHES
PATENTAMT

Ⓢ Aktenzeichen: P 33 38 978 0
Ⓢ Anmeldetag: 27. 10. 83
Ⓢ Offenlegungstag: 3. 3. 84

Ⓢ Int. Cl. :
A61 K 31/275
A 61 K 9/20
A 61 K 9/48
A 61 K 9/12
A 61 K 9/14
A 61 K 9/02

*not
claiming
prior
art.*

DE 3338978 A1

Ⓢ Innere Priorität: Ⓢ Ⓢ Ⓢ
29.10.82 DE 32401566 31.12.82 DE 62369735
Ⓢ Anmelder:
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

Ⓢ Erfinder:
Frömming, Karl-Heinz, Prof. Dr., 1000 Berlin, DE;
Neugebauer, Günter, Dr., 6800 Mannheim, DE;
Rietbrock, Norbert, Prof. Dr., 3702 Eisingen, DE;
Woodcock, Barry G., Dr., 6074 Rödermark, DE

Ⓢ Verapamil und Gallopamil und ihre physiologisch verträglichen Salze zur resorptiven Anwendung auf den Schleimhäuten des Mundes, des Nasen-Rachen-Raums und des Rektums

Verapamil und Gallopamil und ihre physiologisch verträglichen Salze zur resorptiven Anwendung auf den Schleimhäuten des Mundes, des Nasen-Rachen-Raums und des Rektums als kardiovaskuläres Therapeutikum sowie entsprechende pharmazeutische Zubereitungen. Man erzielt damit auf einfachere Weise die Vorteile der intravenösen gegenüber der peroralen Verabreichung.

DE 3338978 A1

Patentansprüche

1. (1) Tablette zur sublingualen oder buccalen Einnahme als
cardiovaskuläres Therapeutikum, dadurch gekennzeichnet,
5 daß sie neben hierfür üblichen Hilfsstoffen 5 bis
25 mg Verapamil oder 3 bis 15 mg Gallopamil oder je-
weils die gleiche Menge eines ihrer physiologisch ver-
träglichen Säureadditionssalze als Wirkstoff enthält.
- 10 2. Zerbeiß- oder Kaukapsel zur Resorption über die Mund-
schleimhaut als cardiovaskuläres Therapeutikum, da-
durch gekennzeichnet, daß sie neben üblichen Hilfs-
stoffen 5 bis 25 mg Verapamil oder 3 bis 15 mg Gallo-
pamil oder jeweils die äquivalente Menge eines ihrer
15 physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als
Wirkstoff enthält.
3. Mundspray zur Resorption über die Mundschleimhaut als
cardiovaskuläres Therapeutikum, dadurch gekennzeichnet,
20 daß er neben den üblichen Hilfsstoffen Verapamil
oder Gallopamil oder eines ihrer physiologisch ver-
träglichen Säureadditionssalze als Wirkstoff enthält.
- 25 4. Nasenspray zur Resorption über die Nasen- und Rachen-
schleimhaut als cardiovaskuläres Therapeutikum, da-
durch gekennzeichnet, daß er neben üblichen Hilfs-
stoffen Verapamil oder Gallopamil oder eines ihrer
physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als
30 Wirkstoff enthält.
5. Zäpfchen zur rektalen Anwendung als cardiovaskuläres
Therapeutikum, dadurch gekennzeichnet, daß es neben
üblichen Hilfsstoffen Verapamil oder Gallopamil oder

eines ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als Wirkstoff enthält.

5 6. Rektalkapsel zur Anwendung als cardiovaskulares Therapeutikum, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben üblichen Hilfsstoffen Verapamil oder Gallopamil oder eines ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als Wirkstoff enthält.

10 7. Mikroklysma zur rektalen Anwendung als cardiovaskulares Therapeutikum, dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Hilfsstoffen Verapamil oder Gallopamil oder eines ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, gelöst in Wasser oder einem
15 physiologisch verträglichen Öl, als Wirkstoff enthält.

8. Osmotische Pumpe zur rektalen Anwendung als cardiovaskulares Therapeutikum, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben üblichen Hilfsstoffen Verapamil oder Gallopamil oder eines ihrer physiologisch verträglichen
20 Säureadditionssalze als Wirkstoff enthält.

9. Schnupfpulver zur Resorption über die Nasen- und Rachenscheidhaut als cardiovaskulares Therapeutikum,
25 dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Hilfsstoffen Verapamil oder Gallopamil oder eines ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als Wirkstoff enthält.

30 10. Verwendung von Verapamil und Gallopamil und ihrer physiologisch verträglichen Salze zur resorptiven Anwendung als cardiovaskulares Therapeutikum auf den Schleimhäuten des Mundes, des Nasen-Rachen-Raums und des Rektums.
35

Verapamil und Gallopamil und ihre physiologisch verträglichen Salze zur resorptiven Anwendung auf den Schleimhäuten des Mundes, des Nasen-Rachen-Raums und des Rektums

5 Eines der bekanntesten und wirksamsten cardiovaskulären
Therapeutika, insbesondere Coronardilatantien ist
3-Aza-7-cyano-1,7-bis-(3',4'-dimethoxyphenyl)-3,8-di-
methylnonan (Verapamil, im folgenden abgekürzt V.). Gallo-
pamil (G.) ist ihm bekanntlich strukturell nahe verwandt
10 und in der Wirkung ähnlich, jedoch um den Faktor 2,5 wirk-
samer. Unter "V." und "G." sollen im folgenden Verapamil
und Gallopamil nicht nur als Basen, sondern auch als
physiologisch verträgliches Säureadditionssalz verstanden
werden. Sie werden intravenös oder peroral angewandt.
15 Beide Applikationsformen haben Nachteile: Die perorale
Anwendung erfordert ein Vielfaches der intravenös wirk-
samen Dosis, weil der Wirkstoff bei Aufnahme über den
Magen-Darm-Trakt in die Leber gelangt und dort z.T. abge-
baut wird, bevor er seine Wirkung am Wirkort (insbesondere
20 am Herzen) entfalten kann. Bei einem Teil der Patienten
ist der metabolische Abbau in der Leber so intensiv, daß
die beabsichtigte Wirkung nur mit hohen Dosen erreicht
werden kann. Bei Umgehung der Leber (z.B. durch intra-
venöse Gabe) ist, zur Erzielung gleicher Wirkung, nicht
25 nur eine erheblich geringere Dosis, sondern auch ein
niedrigerer Verapamil-Spiegel im Blutserum erforderlich,
als bei peroraler Anwendung.

30 Die intravenöse Applikation erfordert aber in der Regel
einen Arzt und ist insofern aufwendig.

Der Erfindung lag daher seit langem die Aufgabe zugrunde, diesem Dilemma abzuhelpfen, also Applikationsformen für V. und G. zu entwickeln, die die genannten Nachteile vermeiden.

5

Hier liegt in solchen Fällen die sublinguale oder buccale Anwendung zwar nahe, doch sind die Voraussetzungen für deren Erfolg häufig nicht erfüllt, nämlich einerseits eine ausreichende Wasserlöslichkeit, um sich im Speichel zu lösen, und andererseits eine ausreichende Fettlöslichkeit, um rasch von den Mundschleimhäuten resorbiert zu werden. Aufgrund ihrer Molekülstruktur mußte es zumindest zweifelhaft erscheinen, ob V. und G. diese Anforderungen erfüllen würden.

15

Ähnliches gilt für die Anwendung von Zerbeiß- oder Kaukapseln, von Mund- und Nasensprays und Schnupfpulvern sowie für die rektale und für die transdermale Anwendung.

20

Zwar ist die buccale Absorption von V. schon einmal auf ihre Abhängigkeit vom pH-Wert und im Hinblick auf andere, für die Praxis nicht interessierende Größen untersucht worden (B. J. Davis und A. Johnston, Proceedings of the B.P.S., 1979, Seite 434 P), doch gibt die Untersuchung

25

keinen Hinweis darauf, daß V. für die praktische buccale Anwendung geeignet ist, im Gegenteil: der Befund, daß die Resorption bei pH 10 am höchsten und bei pH 5 am geringsten ist, führt eher von einer praktischen Erprobung weg, denn der pH des Speichels liegt im Bereich von 5,8

30

bis 7,1 (vgl. Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage 1968, Verlag Geigy Pharmazeutica, Wehr, Baden, Seite 639), also in einem Bereich, in dem die Resorption nach dieser Untersuchung gering ist.

35

Es wurde nun gefunden, daß V. und G. für die genannten und weitere, neue resorptive Anwendungen nicht nur geeignet, sondern sogar hervorragend geeignet sind: Die Wirkung pro mg steigt gegenüber der peroralen Anwendung auf das mehrfache (2- bis 8-fache), und es sprechen auch die Patienten voll an, bei denen die perorale Verabreichung unzureichend ist. Vor allem tritt die Wirkung rascher ein.

Erfindungsgegenstand ist daher die Anwendung von V. und G. auf den Schleimhäuten des Mundes, des Nasen-Rachen-Raums und des Rektums als kardiovaskuläres Therapeutikum, sowie die Mittel oder Zubereitungen für diesen Zweck.

V. und G. sind bekanntlich breit, vor allem antianginös und antihypertensiv wirkende Herz-Kreislauf-Mittel. Sie wirken als Kalzium-Antagonisten. Als solcher setzen sie den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und damit den aorten- und linksventrikulären Druck und letzten Endes den myokardialen Sauerstoffverbrauch herab. Zusätzlich besitzen sie ausgeprägte antiarrhythmische Eigenschaften. Es würde hier zu weit führen, alle ihre bekannten Wirkungen auf das kardiovaskuläre System aufzuzählen. Sie sind dem Fachmann geläufig. Sie alle sind mit der Bezeichnung "kardiovaskuläres Therapeutikum" gemeint.

Während die handelsüblichen V.-Tabletten zur peroralen Einnahme 40 bis 80 mg V. enthalten, sind es in den erfindungsgemäßen Tabletten zur sublingualen oder buccalen Anwendung sowie in den Zerbeiß- und Kaukapseln aufgrund der um das mehrfache höheren Bioverfügbarkeit nur 5 bis 25, vorzugsweise 15 bis 20 mg V. bzw. 3 bis 15, vorzugsweise 5 bis 12 mg G. (jeweils freie Base oder Salz). Die mittlere Latenzzeit bis zum Auftreten der Substanz im Blutserum beträgt bei der sublingualen oder buccalen Anwendung

weniger als 1 Minute, bei der peroralen etwa 18 Minuten.
Die erstgenannte Methode ist also sehr viel besser als die
perorale zur raschen Kupierung akuter Anfälle von z.B.
Angina pectoris oder akuter Arrhythmien geeignet. Die
Wirkung ist außerdem zuverlässiger, die Streubreite sämt-
licher wichtigen pharmacokinetischen Parameter sehr viel
geringer als bei der peroralen Anwendung.

Auch die nasale und die rektale Anwendung bewirken eine
rasche Resorption und vermeiden die Nachteile der per-
oralen Einnahme.

Als übliche physiologisch verträgliche organische oder
anorganische Säuren, als deren Salze V. und G. meist einge-
setzt werden, kommen beispielsweise in Betracht Salzsäure,
Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure,
und als organische Säuren beispielsweise Oxalsäure, Malein-
säure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure,
Zitronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure.
Weitere können aus Fortschritte der Arzneimittelforschung,
Band 10, Seiten 224 bis 225, Birkhäuser Verlag, Basel und
Stuttgart, 1966, oder dem Journal of Pharmaceuticals
Sciences, Volume 66, Seiten 1 bis 5 (1977), entnommen wer-
den.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich
bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren
Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen
in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem
niederen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol,
oder einem niederen Keton, wie Aceton, Methylethylketon
oder Methylisobutylketon, oder einem Ether, wie Diethyl-
ether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur besseren
Kristallabscheidung können auch Mischungen der genannten

Lösungsmittel verwendet werden. In manchen Fällen werden auch die freien Basen eingesetzt.

Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Sublingual- bzw. Buccal-Tabletten, Zerbeiß- oder Kaukapseln, Mund- und Nasensprays, der Zäpfchen, Rektalkapseln, osmotischen Pumpen und Schnupfpulver ist - abgesehen vom Wirkstoff - die übliche und bedarf hier keiner detaillierten Beschreibung. Es sei hierzu auf die einschlägigen Lehr- und Handbücher verwiesen, beispielsweise auf Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1967 bis 1980, Band VII A, oder H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978.

Sublingual- und Buccal-Tabletten sind meist kleine, flache, hartgepreßte Tabletten, die sich unter der Zunge mehr bzw. in den Bäckentaschen weniger rasch lösen und über die Mundschleimhaut resorbiert werden sollen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Sublingual-Tabletten werden 3 bis 15 mg Gallopamil oder 5 bis 25 mg Verapamil, jeweils als Base oder als eines ihrer Salze, bzw. ein vielfaches davon mit 20 bis 60 mg Lactose, Glukose, Rohrzucker, Mannitol oder einem anderen gut löslichen Hilfsstoff bzw. Mischungen der genannten Stoffe gemischt und mit einem der üblichen Granulierverfahren unter Verwendung einer üblichen Granulierflüssigkeit, wie Ethanol/Wasser (z.B. 60:40), zu einem Granulat verarbeitet. Ein Zusatz von Puffern zwecks Einstellung eines bestimmten pH-Wertes und von Geschmackstoffen kann erfolgen. Zur Regulierung des Fließverhaltens kann ein Zusatz von 0,5 bis 3 % eines wasserlöslichen Fließregulierungsmittels, z.B. Polyethylenglykol vom Molekulargewicht 4000, zu der Granulierflüssigkeit erforderlich sein.

Nach Trocknen auf die gewünschte Restfeuchte erfolgt in einer geeigneten Tablettenmaschine die Komprimierung zu Tabletten mit den für Sublingual-Tabletten üblichen Eigenschaften. Die Herstellung der Tabletten kann auch ohne
5 vorherige Granulierung durch Direktkomprimierung erfolgen.

Zerbeißkapseln (Kaukapseln) im Sinne der Erfindung sind speziell aufbereitete Weichgelatinekapseln, aus denen nach dem Zerbeißen das enthaltene V. oder G. zur Resorption
10 über die Mundschleimhaut freigegeben wird.

Zur Herstellung von Zerbeißkapseln (Kaukapseln) werden 3 bis 15 mg Gallopamil oder 5 bis 25 mg Verapamil, jeweils als Base oder als eines ihrer Salze, bzw. ein Vielfaches davon in 0,2 bis 0,5 ml (bzw. dem Vielfachen) eines geeigneten (physiologisch verträglich, hochviskos und
15 hydrophil) Öls oder einer anderen für diese Zwecke üblicherweise verwendeten Substanz (meist Polyethylenoxid) nach den bekannten Verfahren so verarbeitet, daß eine gut fließfähige Masse entsteht, in der der Wirkstoff feinst verteilt (dispergiert oder gelöst) vorliegt. Die Abfüllung in Weichgelatinekapseln geeigneter Größe erfolgt vorteilhaft nach bekannter Weise mittels des Scherer-Verfahrens.

Erfindungsgemäße Zäpfchen oder Suppositorien sind im Mastdarm erweichende, sich verflüssigende oder zerfallende V.- oder G.-Zubereitungen in einer zur rektalen Einführung geeigneten Form.

Zur Herstellung der Zäpfchen werden 10 bis 30, vorzugsweise 15 bis 25 mg Gallopamil oder 20 bis 80, vorzugsweise 40 bis 60 mg Verapamil, jeweils als Base oder als eines ihrer Salze, bzw. ein Vielfaches davon mit der erforderlichen Menge Suppositorien-Grundmasse nach einem der üblichen Verfahren so verarbeitet, daß der Wirkstoff feinst
35

verteilt in der Zäpfchen-Masse vorliegt. Das Gemisch wird auf bekannte Weise in eine Zäpfchenform gegossen. Als Grundmasse kommen die üblicherweise verwendeten Grundlagen, wie Hartfett, in Betracht. Das Gewicht eines Zäpfchens beträgt in der Regel etwa 2 g.

Rektalkapseln im Sinne der Erfindung sind Arzneizubereitungen, die aus einer unter physiologischen Bedingungen im Rektum löslichen oder zerfallenden Hülle aus Gelatine bestehen und das V. oder G. zur Resorption im Rektum freigeben. Zur Herstellung von Rektalkapseln werden die Wirkstoffe in der gleichen Menge wie für die Zäpfchen mit 0,4 bis 1,0 ml (bzw. dem Vielfachen) einer geeigneten Flüssigkeit, z.B. eines fetten Öls, nach den bekannten Verfahren so verarbeitet, daß eine gut fließfähige Masse entsteht, in der der Wirkstoff feinst verteilt vorliegt. Die Zugabe eines konsistenz erhöhenden Hilfsstoffs, z.B. von gehärtetem Öl oder Wachs, sowie eines grenzflächenaktiven Hilfsstoffs zur Verbesserung der Benetzbarkeit kann zweckmäßig sein. Die Abfüllung in Weichgelatinekapseln geeigneter Größe erfolgt vorteilhaft nach bekannter Weise mittels des Scherer-Verfahrens.

Mikroklysmen im Sinne der Erfindung enthalten wenige ml einer wäßrigen oder öligen V.- oder G.-Lösung zur rektalen Applikation in einem elastischen Plastikbehälter mit einer angesetzten Kanüle. Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Mikroklysmen werden wiederum die gleichen Wirkstoffmengen wie für Zäpfchen und Rektalkapseln in 2 bis 5 ml (bzw. dem Vielfachen) Wasser bzw. eines geeigneten pflanzlichen Öls auf übliche Weise gelöst. Der wäßrigen Lösung kann in den dafür üblichen Konzentrationen ein Konservierungsmittel sowie ein viskositätserhöhender Hilfsstoff, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose (z.B. 0,5 %), zugesetzt werden. Die Lösung wird in eine Rektiole geeigneter Größe gefüllt.

Ein Mundspray im Sinne der Erfindung ist eine mechanisch versprühbare Lösung auf wäßriger Basis, die 1 bis 3 Gew.% G. oder 1 bis 6 Gew.% V. enthält, durch Geschmacksstoff-zusatz geschmacklich verbessert ist und ein Haftvermögen an der Mundschleimhaut besitzt. Das Haftvermögen wird durch viskositätserhöhende und die Oberflächenspannung herabsetzende Zusätze verbessert, beispielsweise durch Methylcellulose und/oder Polyethylenglykol-Sorbitan-Monolaurat. Die Lösung kann zur Verbesserung der Löslichkeit der Wirkstoffe wasserlösliche, physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel enthalten. Gegebenenfalls ist der Zusatz eines Konservierungsmittels zweckmäßig, beispielsweise von p-Hydroxybenzoesäureester und Sorbinsäure und ihren Salzen.

Jeder Nasenspray muß haftfähig, isotonisch und im physiologischen Bereich gepuffert sein. Der erfindungsgemäße Nasenspray besteht aus einer wäßrigen Lösung von V. oder G. in den gleichen Konzentrationen wie der Mundspray. Auch die Haftfähigkeit wird durch die gleichen Zusätze erreicht. Zum Isotonisieren dient eine Mischung aus dem Puffersalz und Natriumchlorid. Als Puffersalz wird z.B. Natriumdihydrogenphosphat verwendet. Auch der Nasenspray enthält zweckmäßig ein Konservierungsmittel, beispielsweise Benzalkoniumchlorid.

Ein Schnupfpulver besteht aus einer physiologisch verträglichen, die Schleimhäute nicht reizenden wasserlöslichen Festsubstanz als Träger für den Wirkstoff. Der übliche Träger ist Laktose. Man kann noch einen Aromastoff zusetzen, z.B. Pfefferminz-Öl. Im erfindungsgemäßen Fall beträgt die Wirkstoffkonzentration 0,2 bis 3 Gew.% G. bzw. 0,2 bis 6 Gew.% V..

Der Wirkstoffgehalt der erfindungsgemäßen osmotischen Pumpe (Hülle aus wasserunlöslichem Material in zur Einführung in das Rektum geeigneter Form, die mit dem Wirkstoff bzw. dessen Lösung oder Dispersion gefüllt ist und eine ultra-
5 feine Öffnung besitzt, durch die Körperflüssigkeit eindringen und der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum gleichmäßig austreten kann) enthält die gleichen Mengen an V. oder G. wie das erfindungsgemäße Zäpfchen.

10 Beispiel 1

Sublingual- oder Buccal-Tablette

Mittels Feuchtgranulierung werden 20 mg Verapamil-Hydrochlorid mit 70 mg (bzw. jeweils einem Vielfachen davon)
15 vorher zerkleinerten Celutabs auf übliche Weise intensiv gemischt und anschließend mit einer Ethanol-Wasser-Mischung 1:1 durchfeuchtet. Die Masse wird durch ein Sieb mit 0,8 mm Maschenweite granuliert. Das Granulat wird getrocknet und vorsichtig gesiebt. Anschließend wird auf das
20 Granulat eine mit relativ wenig Ether bereitete Lösung von 8,8 mg Cetylalkohol bzw. einem Vielfachen davon unter Umrühren anteilweise aufgesprüht. Bei stärkerer Agglomerat-Bildung wird ggf. nach Verdunsten des Ethers nochmals vorsichtig gesiebt. Anschließend werden 1,2 mg Aerosil
25 bzw. ein Vielfaches davon untergemischt. Mittels einer für die Herstellung pharmazeutischer Tabletten verwendeten Tablettenmaschine erfolgt die Pressung mit einer Preßkraft von 12 bis 18 kn.

30 Beispiel 2

Sublingual- oder Buccal-Tablette durch Direktkomprimierung

8 mg Gallopamil-Hydrochlorid, 70 mg zerkleinertes Celutab und 1,2 mg Aerosil (bzw. ein Vielfaches davon) werden in
35 einem geeigneten Mischer homogen vermischt. Anschließend

wird unter Umrühren die im Beispiel 1 genannte etherische Lösung des Cetylalkohols anteilweise untergemischt. Das so anfallende Gemisch wird über Nacht getrocknet und anschließend wie bei Beispiel 1 angegeben direkt zu

5 Tabletten gepreßt.

3. Mundspray

	Gallopamilhydrochlorid	1,0 g
10	Ethanol	8,0 g
	Methylcellulose	0,3 g
	Polyoxyethylen-Sorbitan-	0,3 g
	-Monolaurat	
	Pfefferminzöl	0,5 g
15	Dem. Wasser	ad 100,0 g

Gallopamilhydrochlorid wird in der Mischung aus Ethanol/Wasser gelöst, das genannte Monolaurat und Pfefferminzöl zugesetzt. Die Lösung wird filtriert und

20 in 20 ml Glasflaschen gefüllt. Die Flaschen werden mit einer Dosierpumpe (Spraypumpe) verschlossen.

4. Mundspray

25	Verapamilhydrochlorid	2,0 g
	Ethanol	11,0 g
	Methylcellulose	0,3 g
	Polyoxyethylen-Sorbitan-	0,4 g
	-Monolaurat	
30	Pfefferminzöl	0,6 g
	Dem. Wasser	ad 100,0 g

Herstellung siehe Beispiel 3.

5. Nasenspray

	Verapamilhydrochlorid	0,8 g
	Natriumhydrogenphosphat	0,1 g
5	Natriumchlorid	0,7 g
	Methylcellulose	0,1 g
	Benzalkoniumchlorid	0,01 g
	Dem. Wasser	ad 100,0 g

10 Methycellulose und Benzalkoniumchlorid werden in einem Teil des Wassers gelöst, die anderen Bestandteile werden in dem Rest des Wassers gelöst. Beide Lösungen werden vereinigt und in Sprühflaschen aus Polyethylen gefüllt.

15 6. Schnupfpulver

	Gallopamilhydrochlorid	1,5 g
	Pfefferminzöl	0,1 g
20	Laktose	ad 100,0 g

Gallopamilhydrochlorid und Laktose werden gemischt und auf einer geeigneten Mühle fein gemahlen. Das Pfefferminzöl wird unter Einsprühen zugemischt. Die Mischung
25 wird gesiebt und in Behälter mit Dosierspender abgefüllt.

Beispiel 7

Anwendung

30

An 6 gesunde Versuchspersonen (2 Frauen und 4 Männer) im Alter von 24 bis 46 Jahren, deren Blutbild, Leberenzyme, harnflüchtige Substanzen und Elektrolytstatus im Normbereich lagen, wurde jeweils eine Sublingual-Tablette zu
35 20 mg Verapamil und im Abstand von mindestens 1 Woche eine

Oral-Tablette zu 80 mg Verapamil verabreicht. Die Probanden nahmen vor und während des Versuchszeitraums weder andere Medikamente noch Alkohol zu sich. Sie wurden angewiesen, die Tablette unter die Zunge zu legen, leicht zu bewegen und möglichst wenig Speichel zu schlucken.

Bei peroraler (p.o.) Applikation wurde die maximale mittlere Serumkonzentration von 125,6 mg/ml nach durchschnittlich 80 min erreicht; die Halbwertszeiten betrugen für die Verteilungsphase 0,95 h und für die Eliminationsphase 6,08 h. Nach sublingualer Applikation betrug die höchste Serumkonzentration im Mittel 26,0 ng/ml und wurde nach durchschnittlich 71,7 min erreicht. Für die Verteilungsphase fand sich eine Halbwertszeit von 0,73 h für die Eliminationsphase eine Halbwertszeit von durchschnittlich 4,39 h. Als Latenzzeit bis zum Auftreten der Substanz im Serum wurde für die p.o. Gabe 18,4 min und für die sublinguale Gabe 0,8 min ermittelt. Die relative Bioverfügbarkeit von Verapamil (p.o. = 1,0) betrug im Mittel 2,7.

Zwischen der Serumkonzentration und PQ-Zeitverlängerung bestand eine enge Korrelation. Zur Erzielung gleicher PQ-Zeitverlängerungen bei p.o. Gabe sind etwa 3fach höhere Serumkonzentrationen notwendig als nach sublingualer Gabe. Sublinguale Applikation von Verapamil senkt im Vergleich zur p.o. Gabe die Streubreite sämtlicher wichtiger pharmakokinetischer Parameter. So betrug der Variationskoeffizient für den maximalen Serumkonzentrationswert bei sublingualer Gabe 49,7 % im Vergleich zu 120,6 % bei p.o. Gabe. Für die Zeit bis zum Erreichen des Maximalwertes 25,0 % (p.o. 54,7 %) und für die Eliminationshalbwertszeit 26,4 % (p.o. 68,9 %).